中国北方人群心房颤动对于新发慢性肾病发病风险研究

张爱丽，侯旗旗，韩全乐，等. 中国北方人群心房颤动对于新发慢性肾病发病风险研究［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0006

张爱丽[1]，侯旗旗[2]，韩全乐[3*]，张伯亨[3]，张佳伟[4]，曹宏霞[5]，张超[5]，陈朔华[6]，吴寿岭[6]，李康博[7]

基金项目：河北省医学重点科技研究计划（项目编号：20221777）

1.063000 河北省唐山市 唐山市工人医院泌外三科
2.063000 河北省唐山市 河北医科大学附属唐山市工人医院心内科
3.063000 河北省唐山市 唐山市工人医院心内科
4.063000 河北省唐山市 开滦（集团）有限责任公司唐家庄医院康复医学科
5.063000 河北省唐山市 唐山市工人医院导管室
6.063000 河北省唐山市 开滦总医院心内科
7.063000 河北省唐山市 华北理工大学临床医学院
*通讯作者：韩全乐 副教授 硕士生导师 邮箱：hanquanle@126.com

摘要　背景　全球人群疾病负担报告显示：心房颤动与慢性肾病（CKD）成为了近 20 年增长最快的死亡原因之一。心肾综合征的概念指出心房颤动可能增加新发慢性肾病的发病风险，但目前国内外对心房颤动增加新发慢性肾病发病风险的相关研究较少，并且与年龄的交互作用尚不明确。**目的**　探讨中国北方人群心房颤动（房颤）是否增加新发慢性肾病(CKD)发病风险。**方法**　采用前瞻性队列研究的研究方法，选取 2006 年 6 月 01 日至 2010 年 10 月 30 日期间参加河北省开滦集团职工健康查体人群（n=135168，年龄 18-98 岁），排除资料缺失者和 CKD 病史 19883 人，既往罹患心脑血管病史者、恶性肿瘤、随访期间发生房颤者 4430 人、最终 110855 人纳入研究，按是否罹患房颤分为房颤组和非房颤组，其中房颤患者 368 人，非房颤者 110487 人。随访每年 1 次，最后随访日期是 2020 年 12 月 31 日，中位数随访 13.46（9.70，14.05）年，终点事件是新发 CKD。统计分析房颤对新发 CKD 发病风险是否有影响。**结果**　(1) 房颤组 368 人，年龄(63.43±10.61)岁，男性 338 人（91.85%）；非房颤组 110487 人，年龄(49.04±12.92)，男性 88288 人（79.91%）；房颤组和非房颤组在年龄（岁）、性别（男性）、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、体质量指数（BMI）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、三酰甘油（TG）、高敏 C-反应蛋白（Hs-CRP）、文化程度（高中及以上文凭）、酒精摄入、进行体育锻炼、高血压病、服用降压药、糖尿病、服用降糖药比较，差异均存在统计学意义(P<0.01 或 P<0.05)；房颤组和非房颤组在空腹血糖（FPG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、吸烟、服用降脂药比较，差异无统计学意义(P>0.05)； (2)房颤组新发 CKD 95 人，累积发病率 30.40%；非房颤组 110487 人，新发 CKD 22725 人，累积发病率 21.77%，两组累计发病率差异存在统计学意义（x^2=14.30，P<0.001）；房颤组和非房颤组发病密度分别为 28.63‰人年和 18.48‰人年；(3) 房颤组较非房颤组增加新发 CKD 发病风险〔HR=1.477，95%CI(1.208，1.806)，P<0.001〕；进行年龄分层，对于≤65 岁人群，房颤增加新发 CKD 的发病风险〔HR=1.566，95%CI(1.024，2.035)，P=0.001〕；对于>65 岁人群，房颤不再增加 CKD 的发病风险〔HR=0.970，95%CI(0.707，1.330)，P=0.855〕；经多因素 Cox 比例风险回归分析进一步校正年龄、性别（男性），全人群和年龄>65 岁人群，房颤不再增加 CKD 的发病风险〔HR=1.167，95%CI(0.954，1.428)，P=0.133〕、〔HR=1.007，95%CI(0.734，1.381)，P=0.968〕；对于年龄≤65 岁人群，房颤仍增加 CKD 的发病风险〔HR=1.363，95%CI(1.048，1.769)，P=0.021〕；经多因素 Cox 比例风险回归分析进一步校正酒精摄入、吸烟、体育锻炼、文化程度、高血压病史、服用降压药、糖尿病史、服用降糖药、服用降脂药、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、Hs-CRP，只有年龄≤65 岁人群，房颤增加 CKD 的发病风险〔HR=1.351，95%CI(1.038，1.755)，P=0.025〕。**结论**　房颤是中国北方人群新发 CKD 发病的独立危险因素，特别是对于年龄≤65 岁的中青年人群。

关键词　心房颤动；慢性肾病；危险因素；流行病学；前瞻性队列研究

Study on the risk of atrial fibrillation for new-onset chronic kidney disease in northern China

Aili ZHANG[1], Qiqi HOU[2], Quanle HAN[3*], Boheng ZHANG[3], Jiawei ZHANG[4], Hongxia CAO[5], Chao ZHANG[5], Shuohua CHEN[6], Shouling WU[6], Kangbo LI[7]

1. Third Department of Urology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, China

2. Department of Cardiology, Tangshan Gongren hospital, Hebei Medical University, Tangshan 063000, China

3. Department of Cardiovasology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, China

4. Rehabilitation Medicine Department of Tangjiazhuang Hospital of Kailuan (Group) Co., Ltd, Tangshan 063000, China

5. Catheter Room of Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, China

6. Department of Cardiology, Kailuan Hospital, Tangshan 063000, China

7. School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

**Corresponding author: Quanle Han, Associate professor, Master supervisor;E-mail:hanquanle@126.com*

Abstract Background The global population disease burden report shows that atrial fibrillation and chronic kidney disease (CKD) have become one of the fastest growing causes of death in the past 20 years. The concept of cardiorenal syndrome points out that atrial fibrillation may increase the risk of new-onset chronic kidney disease, but at present, there are few relevant studies on atrial fibrillation increasing the risk of new-onset chronic kidney disease at home and abroad, and the interaction between atrial fibrillation and age is not clear. **Objective** To investigate whether atrial fibrillation (AF) increases the risk of new-onset chronic kidney disease (CKD) in northern China. **Methods** Prospective cohort study was used to select the population (Kailuan population) (n=135168, age 18-98 years old) who participated in the health examination for employees of Kailuan Group in Hebei Province from June 2006 to October 2010, excluding 19883 people with missing data and CKD history, 4430 people with previous cerebrovascular and cardiovascular diseases, malignant tumors, AF during follow-up, and 110855 people finally, The patients were divided into AF group and non AF group according to whether they had AF or not, including 368 patients with AF and 110487 patients with non AF. The follow-up was conducted once a year. The final follow-up date was December 31, 2020, with a median follow-up of 13.46 (9.70, 14.05) years. The end point was new-onset CKD. Statistically analyze whether AF affects the risk of new-onset CKD. **Results** (1) 368 patients (63.43±10.61) years old, 338 males (91.85%) in AF group; 110487 persons in non AF group, age (49.04±12.92), male 88288 (79.91%); Comparison of age (years), sex (male), diastolic blood pressure (DBP), systolic blood pressure (SBP), body mass index (BMI), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), high-sensitivity C-reactive protein (Hs CRP), education level (high school or above), drinking, participating in physical exercise, hypertension, diabetes, taking antihypertensive drugs, taking hypoglycemic drugs between the atrial fibrillation group and the non atrial fibrillation group, The differences were statistically significant ($P<0.01$ or $P<0.05$); There was no significant difference in fasting blood glucose (FPG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), smoking, and taking lipid-lowering drugs between the AF group and the non AF group ($P>0.05$); (2) 95 new-onset cases of CKD in AF group, with a cumulative incidence rate of 30.40%; 110487 people in the non atrial fibrillation group, 22725 people with new-onset CKD, the cumulative incidence rate was 21.77%, and the cumulative incidence rate of the two groups was statistically significant ($x2=14.30$, $P<0.001$); The incidence density of AF group and non AF group was 28.63‰ person year and 18.48‰ person year respectively; (3) Compared with non AF group, AF group increased the risk of new CKD [HR=1.477, 95% CI (1.208, 1.806, P<0.001)]; Age stratification was performed. For people≤65 years old, AF increased the risk of new-onset CKD [HR=1.566, 95% CI (1.024, 2.035), $P=0.001$]; For people over 65 years old, AF no longer increases the risk of CKD [HR=0.970, 95% CI

(0.707，1.330)， *P*=0.855]; After further adjustment of age， sex (male) by multivariate Cox proportional hazard regression analysis， AF no longer increased the risk of CKD in the whole population and the population over 65 years old [HR=1.167，95% CI (0.954，1.428)， *P*=0.133]， [HR=1.007，95% CI (0.734，1.381)， *P*=0.968]; For people≤65 years old， AF still increased the risk of CKD [HR=1.363，95% CI (1.048，1.769)， *P*=0.021]; After further adjusting for smoking， drinking， participating in physical exercise， high school and above education background， hypertension history， diabetes history， taking antihypertensive drugs， taking hypoglycemic drugs， taking lipid-lowering drugs， BMI， TG， HDL-C， LDL-C， FPG， Hs-CRP by multivariate Cox proportional hazard regression analysis， only people aged≤65 years old had AF increased the risk of CKD [HR=1.351，95% CI (1.038，1.755)， *P*=0.025].**Conclusion** AF is an independent risk factor for new-onset CKD in northern China， especially for young and middle-aged people≤65 years old.

Keywords: Atrial fibrillation; Chronic kidney disease; Risk factors; Epidemiology; Prospective cohort study

全球疾病负担综合报告 2019[1]显示：近三十年来心房颤动（房颤）的患病率逐渐增加，近 10 年间全球房颤疾病负担增加了一倍，约有 5970 万例。早在全球人群罹患疾病报告 2013[2]结果显示：房颤和慢性肾病(chronic kidney disease ，CKD)此两种疾病已经成为了近 20 年以来增长最快的死亡原因之一。据流行病学人群健康调查显示，我国成年人群中房颤校正年龄后的患病率为 1.6%，随着年龄的增长其发病率亦明显增加[3]，老年高血压患者将会有 60%以上发生房颤[4-5]。房颤使卒中发生率高出近五倍[6-7]，同时房颤增加了心脏泵衰竭、急性冠脉缺血事件、痴呆等疾病的发生与发展的风险[8-10]。根据心肾综合征的概念[11]，房颤可能增加新发 CKD 的发病风险。国内研究结果显示房颤降低肾小球滤过率[12]。国外研究结果显示房颤加重 CKD 的进展，房颤和 CKD 经常共存并相互恶化，服用维生素 K 拮抗剂会加重 CKD 患者肾小球滤过率的降低等[13-16]。目前患者罹患房颤是否对于新发 CKD 发病风险存在相关性目前未发现相关文献。本研究目的是探讨我国一般自然人群罹患房颤是否增加了新发 CKD 发生风险。为房颤的综合管理及 CKD 的预防提供循证支持。

1 研究资料

1.1 研究对象

选取 2006 年至 2010 年河北省开滦集团职工健康查体人群（n=135168，年龄 18-98 岁）。排除资料缺失者和 CKD 病史 19883 人，既往罹患心脑血管病史者、恶性肿瘤、随访期间发生房颤者 4430 人、最终 110855 人纳入研究。按是否罹患房颤分为房颤组和非房颤组，其中房颤患者 368 人，非房颤者 110487 人。

1.2 入选标准

（1）符合房颤的诊断标准：动态心电图、常规体表心电图或者其他植入式心电记录装置记录到房颤的发作且持续时间>30 s[17]；（2）符合 CKD 的诊断标准：肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）＜60ml/min/1.73 m^2 和或蛋白尿定义为 CKD[18-19]。

1.3 排除标准

（1）恶性肿瘤、心脑血管疾病等疾病，随访期间发生房颤者。

（2）相关资料不全者。

1.4 数据资料收集

1.4.1 一般资料

调查问卷表详细记录参与者的资料信息，包括：性别、年龄、三代内家族遗传病史，个人史（吸烟史、酒精摄入史），既往疾病史（冠心病、糖尿病、高血压病、高脂血症），人体测量指标（身高、体重、上肢血压等），心电图检查（常规体表心电图、动态心电图、心电记录装置）。吸烟的定义为吸烟史 1 年以上，每天至少 1 支烟，和既往吸烟，目前已戒烟，但时间不足 1 年者。酒精摄入的定义为饮酒 1 年以上者，日均饮酒大于 1 个标准饮酒量（1 个标准饮酒量相当于 45 ml 白酒/360 ml 啤酒/120 ml 葡萄酒），和既往饮酒，已戒酒，但时间不足 1 年者。

1.4.2 实验室生化数据资料

所有参与者均禁食水 8 小时以上，晨起 6:00-7:00 抽肘静脉血 5ml，置于 EDTA 抗凝试管中，室温常温

24℃环境中，30 分钟内 3000 转/分钟离心 10 分钟，取上层血清，在 4h 内完成：总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、空腹血糖（FPG）等生化检验。评估的肾小球滤过率（eGFR），计算公式见表 1。

表 1　eGFR 计算公式

Table 1　eGFR calculation formula

性别	Scr(μmol/L)	eGFR〔ml • min^{-1} • （$1.73m^2$）$^{-1}$〕
女性	≤62	144×（Scr/62）$^{-0.329}$×（0.993）^{年龄}
	>62	144×（Scr/62）$^{-1.209}$×（0.993）^{年龄}
男性	≤80	141×（Scr/80）$^{-0.411}$×（0.993）^{年龄}
	>80	141×（Scr/80）$^{-1.209}$×（0.993）^{年龄}

1.4.3　终点事件收集

随访每年 1 次，最后随访日期是 2020 年 12 月 31 日，中位数随访 13.46（9.70，14.05）年，终点事件是新发 CKD。

1.5　统计学处理

采用 SAS 9.4 进行统计学分析，计数资料用 n（%）表示，组间比较采用 x^2 检验；偏态分布的计量资料采用非参数检验，用 p50（p25-p75）表示；正态分布的计量资料用（±s）表示，两组间比较采用单因素方差分析；使用 SAS9.4 软件 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，计算房颤组与非房颤组慢性肾病事件的累积发病率，用 Log-Rank 检验比较房颤组与非房颤组累积慢性肾病发生率的差异。采用多因素 COX 回归模型分析房颤对新发 CKD 发病风险的影响。以 $P<0.05$（双侧）为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　研究对象一般资料

房颤组 368 人，年龄(63.43±10.61)岁，非房颤组 110487 人，年龄(49.04±12.92)；房颤组和非房颤组在年龄、性别（男性）、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、总胆固醇（TC）、LDL-C、体质量指数（BMI）、TG、超敏 C 反应蛋白（hs-crp）、高血压病、糖尿病、酒精摄入、文化程度（高中及以上学历）、参加体育锻炼、服用降压药、服用降糖药比较，差异均存在统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)；房颤组和非房颤组在空腹血糖（FPG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、吸烟、服用降脂药比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；（见表 2）。

表 2　研究非房颤组和房颤组人群的一般资料

Table 2　Basic clinical characteristics of non-AF group and AF group

变量	非房颤组	房颤组	F/x^2	P
例数	110487	368		
年龄（岁）	49.04±12.92	63.43±10.61	455.65	<0.001
男性（%）	88288(79.91)	338 (91.85)	32.61	<0.001
SBP(mmHg)	128.38±20.03	134.77±20.88	37.21	<0.001
DBP(mmHg)	82.80±11.55	85.08±11.82	14.23	<0.001
BMI(/kg/m^2)	24.85±3.48	25.33±3.66	7.13	0.007
TC(mmol/L)	4.92±1.05	4.70±1.10	15.98	<0.001
TG(mmol/L)	1.24 (0.86-1.89)	1.13 (0.83- 1.61)	14.68	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.38±0.89	2.21±1.05	13.80	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.51±0.39	1.52±0.39	0.07	0.789
FPG(mmol/L)	5.42±1.48	5.41±1.37	0.01	0.923
Hs-CRP(mmol/L)	0.97 (0.38-2.65)	1.70 (0.60-4.37)	35.85	<0.001
教育程度（%）	28395(25.70)	57(15.49)	20.03	<0.001
吸烟（%）	40768 (36.90)	123(33.42)	1.90	0.168

酒精摄入（%）	44130 (39.94)	124(33.70)	5.96	0.015
参加体育锻炼（%）	95865(86.77)	342(92.93)	12.17	0.001
高血压病（%）	42946 (38.87)	200 (54.35)	36.97	<0.001
糖尿病（%）	8562 (7.75)	40 (10.87)	4.99	0.026
服用降压药（%）	9123(8.26)	62(16.85)	35.61	<0.001
服用降糖药（%）	2027(1.83)	12(3.26)	4.13	0.042
服用降脂药（%）	645(0.58)	5(1.36)	3.78	0.052

注：空腹血糖：FPG，收缩压：SBP，舒张压：DBP，体质量指数：BMI，总胆固醇：TC，低密度脂蛋白胆固醇：LDL-C，三酰甘油：TG，高密度脂蛋白胆固醇：HDL-C，超敏 C 反应蛋白：Hs-crp，文化程度：高中及以上学历。

2.2 房颤组新发 CKD 95 人，累积发病率 30.40%；非房颤组 110487 人，新发 CKD 22725 人，累积发病率 21.77%，两组累计发病率差异存在统计学意义（x^2=14.30，P<0.001）；房颤组和非房颤组发病密度分别为 28.63‰人年和 18.48‰人年（见表 3）。

表 3　非房颤组和房颤组新发 CKD 的发病率

Table3　Incidence of new-onset chronic kidney disease in AF and non AF groups

变量	人数	新发 CKD 例数（%）	累积发病率（%）	发病密度（‰）
非房颤组	110487	22725(20.57)	21.77	18.48
房颤组	368	95(25.82)	30.40	28.63

注：　Log rank 检验：x^2=14.30，P<0.001

2.3 以是否发生 CKD（赋值：是=1，否=0）为因变量，以是否罹患房颤（赋值：是=1，否=0）为自变量，进行多因素 cox 比例风险模型回归分析。模型一：仅以房颤为自变量；模型二：校正年龄（赋值：实测值）、性别（赋值：男=1，女=0）；模型三：在模型二基础上校正吸烟（赋值：是=1，否=0）、酒精摄入（赋值：是=1，否=0）、进行体育锻炼（赋值：是=1，否=0）、文化程度（赋值：高中及以上文化程度=1，初中及以下=0）、高血压病史（赋值：是=1，否=0）、服用降压药（赋值：是=1，否=0）、糖尿病史（赋值：是=1，否=0）、服用降糖药（赋值：是=1，否=0）、服用降脂药（赋值：是=1，否=0）、BMI（赋值：实测值）、TG（赋值：实测值）、HDL-C（赋值：实测值）、LDL-C（赋值：实测值）、FPG（赋值：实测值）、Hs-CRP（赋值：实测值），结果显示，房颤组较非房颤组增加新发 CKD 发病风险〔HR=1.477，95%CI(1.208，1.806)，P<0.001〕；进行年龄分层，对于≤65 岁人群，房颤增加新发 CKD 的发病风险〔HR=1.566，95%CI(1.024，2.035)，P=0.001〕；对于＞65 岁人群，房颤不再增加新发 CKD 的发病风险〔HR=0.970，95%CI(0.707，1.330)，P=0.855〕；经多因素 Cox 比例风险回归分析进一步校正年龄、性别（男性），全人群和年龄＞65 岁人群，房颤不再增加新发 CKD 的发病风险〔HR=1.167，95%CI(0.954，1.428)，P=0.133〕、〔HR=1.007，95%CI(0.734，1.381)，P=0.968〕；对于年龄≤65 岁人群，房颤仍增加新发 CKD 的发病风险〔HR=1.363，95%CI(1.048，1.769)，P=0.021〕；经多因素 Cox 比例风险回归分析进一步校正吸烟、酒精摄入、进行体育锻炼、高中及以上文化程度、高血压病史、糖尿病史、服用降压药、服用降糖药、服用降脂药、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、Hs-CRP，只有年龄≤65 岁人群，房颤增加新发 CKD 的发病风险〔HR=1.351，95%CI(1.038，1.755)，P=0.025〕。（见表 4）。

表 4 多因素 Cox 比例风险回归分析房颤对于新发 CKD 风险的影响

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of the effect of AF on the risk of new-onset chronic kidney disease

分组		模型一		模型二		模型三	
		HR(95%)	*P* 值	HR(95%)	*P* 值	HR(95%)	*P* 值
全人群							
	非房颤组	1		1		1	
	房颤组	1.477 (1.208，1.806)	<0.001	1.167(0.954，1.428)	0.133	1.197(0.978，1.465)	0.081
年龄分层							
≤65	非房颤组	1		1		1	
	房颤组	1.566(1.204，2.035)	0.001	1.363(1.048，1.769)	0.021	1.351(1.038，1.755)	0.025
＞65	非房颤组	1		1		1	
	房颤组	0.970(0.707，1.330)	0.855	1.007(0.734，1.381)	0.968	1.009(0.735，1.384)	0.957

注：模型一：仅以房颤为自变量；模型二：校正性别、年龄；模型三：校正年龄、性别（男）、吸烟、酒精摄入、参加体育锻炼、高中及以上文化程度、高血压病史、服用降压药、糖尿病史、服用降糖药、服用降脂药、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、Hs-CRP

2.4 随着随访时间的延长，全人群和年龄≤65 岁人群房颤组较非房颤组发生新发 CKD 的累积发病风险逐年增加（见图 1，图 2），＞65 岁人群房颤组较非房颤组发生新发 CKD 的累积发病风险无差异（见图 3）。

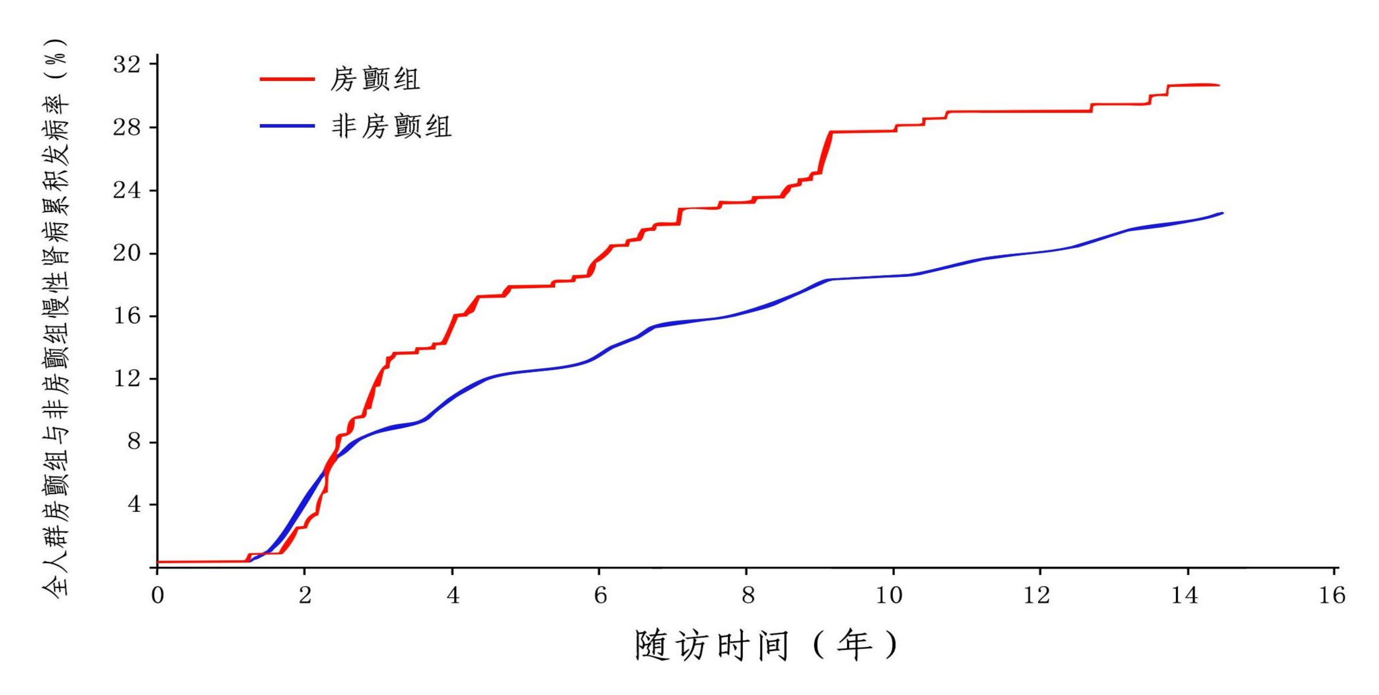


图 1. 全人群房颤组与非房颤组慢性肾病累积发病率

Figure 1. Cumulative incidence rate of chronic kidney disease in atrial fibrillation group and non atrial fibrillation group in the whole population

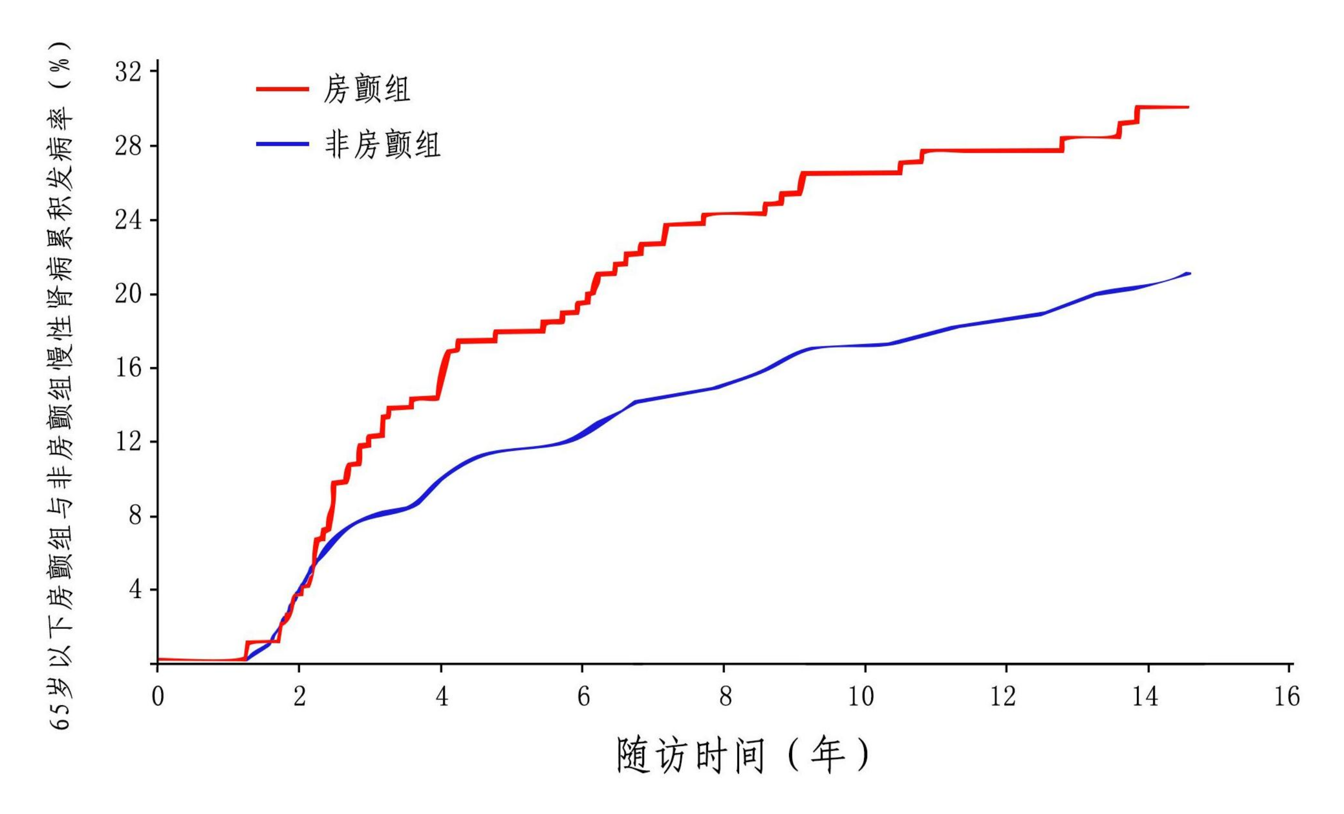


图 2. ≤65 岁人群房颤组与非房颤组慢性肾病累积发病率

Figure 2. Cumulative incidence rate of chronic kidney disease in atrial fibrillation group and non atrial fibrillation group in people≤65 years old

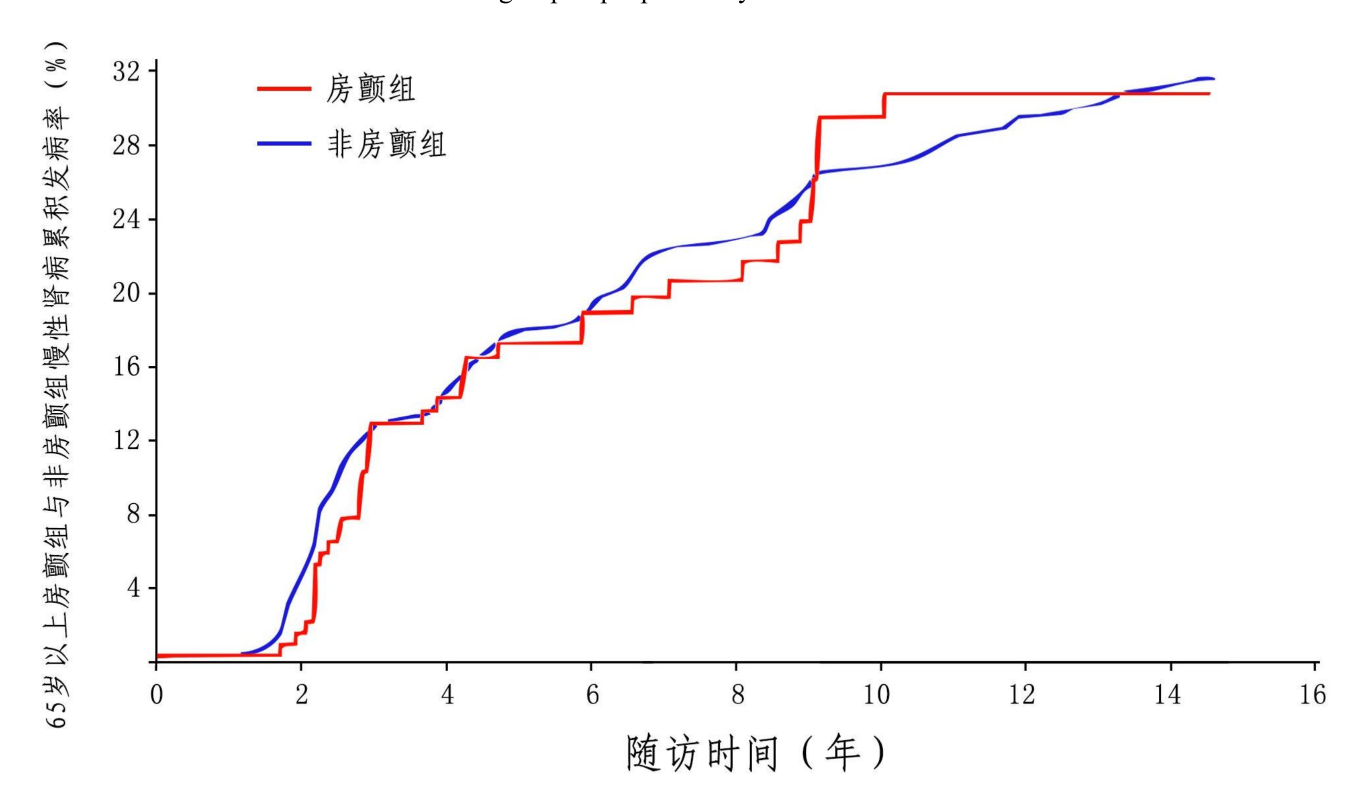


图 3. ＞65 岁人群房颤组与非房颤组慢性肾病累积发病率

Figure 3. Cumulative incidence rate of chronic kidney disease in atrial fibrillation group and non atrial fibrillation group in people>65 years old

3 讨论

本研究以开滦研究人群数据为基础，经多因素cox比例风险回归分析得出了：房颤是中国北方人群新发CKD发病风险增加的独立的危险因素，特别是对于年龄≤65岁人群，这是首个房颤增加新发CKD的研究。与研究心房颤动与肾小球滤过率相关性研究得出一致性结果[12]，该研究应用横断面研究方法，连续入选150例房颤患者及非房颤者，按房颤负荷情况情况分为：正常组、阵发性房颤组、持续性房颤组，结果得出：房颤负荷的加重肾小球滤过率呈逐步减低趋势($P<0.05$)，经多因素回归分析得出：心房颤动可降低肾小球滤过率。该课题组又从反方向证实了该结果，应用前瞻性研究方法，选取行射频消融术的房颤患者121例，其中阵发性房颤组105例，持续性房颤组16例。所有房颤患者射频消融术后6个月，术后12个月分别与术前基线比较，均出现了eGFR增加（$P<0.05$），结果得出：射频消融转复房颤患者窦性心律可提高房颤患者肾小球滤过率，改善房颤患者肾功能[20]。国外多数研究只是证实了房颤加速了CKD的进展和房颤患者服用维生素K拮抗剂使其肾功能下降，服用华法林的患者比服用达比加群酯的患者肾功能影响更大，糖尿病和之前使用维生素K拮抗剂的情况会加剧这种下降[20-23]。研究得出：年龄、男性、BMI、SBP、LDL-C、TG 高血压、糖尿病、心血管疾病史、高尿酸血症、居住地区和经济状况等是CKD 发生和发展的危险因素[24-25]，该研究即使校正了上述全部危险因素之后，仍然得出了房颤是新发CKD的危险因素。

房颤增加普通人群新发CKD发病风险的病理生理机制及生物医学影响因素，可能最终最重要最根本的影响可能是来自于血流动力学影响，房颤患者快速的心室率、严重的心动过缓以及快速房颤伴长R-R间歇，在房室失去了同步依次顺序收缩与舒张基础上，心房将会很大程度上丧失辅助泵作用，使回流心室心血量减少，心室前负荷降低，致每博输出量降低，最终肾前性的灌注不足，虽然肾脏不是最早接受富氧血液的器官，但它接受了25%心输出量，又因为它是低阻力循环，入球动脉压力与出球静脉压力的差异必须保持足够大以保证肾血流量和肾小球滤过，肾脉管系统和实质的低阻力特性以及外髓质的极低氧张力也解释了肾脏对低血压引起的损伤的独特敏感性。加重肾小球滤过率的降低[11]；同时肾入球动脉血流不足激活RAAS轴，交感神经系统和精氨酸加压素分泌增加，导致近端肾小管钠和水的再吸收，液体潴留增加了心脏前负荷，进一步恶化了心脏的泵功能，最终为维持有效的血浆容量导致少尿和加重充血性心力衰竭，这些肾血流动力学调节机制也是血清肌酐升高的原因。这也符合心肾综合征的理论机制，同时是对心肾综合征的补充，并且证实房颤与慢性肾病多伴发并相互恶化[26]。一般人群存在血压波动，房颤患者本身血压的波动范围更大，导致对动脉血管壁的机械应力、切向张力明显增加，其特征是内膜和中膜纤维肌肉增厚，脉管腔狭窄，导致动脉粥样硬化的发生与发展，其中包括对肾动脉的影响，最终肾小球滤过率降低[27]。

房颤时心脏的不规则收缩舒张，引发动脉内压力剧烈变化，可引发全身动脉血管产生不良重塑，继而激活循环系统中的肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS），可加重引起肾动脉小动脉纤维化，由于系统纤维化倾向，使肾脏也可发生纤维化，最终导致肾功能受损，使GFR降低，增加CKD风险[28]。同时房颤患者血压的显著波动，其体液因素和血管活性激素被激活，如体内血管紧张素、儿茶酚胺和前列腺素水平增高，可能在动脉粥样硬化疾病的发病机制中发挥作用，另外体内的炎症因子水平和促血栓状态亦加重心脑血管缺血事件的发生，慢性房颤与加速动脉粥样硬化相关[27]，目前尚不清楚这种系统性炎症是单纯由房颤引起，还是因为房颤患者合并的心血管危险因素较多所导致炎症因子水平增高，可能炎症在这两种疾病中都起着致病作用[29]。

血栓栓塞亦可能在房颤增加新发CKD风险方面起到了重要的作用。房颤患者左房血流速度减慢，左心耳内部会出现血流淤滞，导致凝血因子的局部浓度增高与激活，血液黏稠度增加，红细胞及血小板易聚集粘附形成血栓，同时内皮下结缔组织中的胶原与心房壁受损所释放的组织凝血活酶促使纤维蛋白原向纤维蛋白的转化，使血栓形成的风险增加；随着心房进一步扩大，损伤的心房壁的内皮细胞裸露、细胞外基质发生水肿及纤维组织细胞浸润，使左心房血小板性附壁血栓易于形成，脱落可导致肾动脉栓塞[30-31]。

对于自然人群增龄会导致肾小球滤过率的下降[32]，随着年龄增长，蛋白尿及CKD的发生率也随着增加[33-34]，研究显示：年龄是CKD发生发展的危险因素，每增龄1岁，CKD的发生风险增加5.5%（95% CI: 1.053-1.057），并且随着年龄的增加（青年组、中年组、老年组）CKD患病率也分别增加为：男性6.8%、

9.5%、24.4%；女性 7.6%、14.5%、34.1%（P 均<0.001）。所以，我们进行了年龄分层，对于年龄≤65 岁一般人群，房颤是新发 CKD 独立危险因素（HR 1.351，95%CI 1.038，1.755，P=0.025);而对于年龄＞65 岁人群，房颤不再增加一般人群新发 CKD 发病风险，（HR 1.009，95%CI 0.735，1.384，P=0.957)。可能年龄的增长弱化了房颤对新发 CKD 发病风险的影响。

本研究不足与优势：首先，开滦工业集团以矿山开采、机械制造等重工业为主，因此纳入研究职工的男性多于女性，本课题组后续研究将进行性别匹配，尽量减少性别不均衡带来的可能偏倚的发生；其次，对于研究人群不排除短暂发生的房颤未被记录；同时，开滦研究人群，人数众多，随访时间长，其研究结果对科学研究具有很高的价值。

总之，房颤和 CKD 做为最为常见的心肾疾病，严重威胁人类健康，产生了各类不良后果。本研究结论是一般人群罹患房颤是新发 CKD 的独立危险因素，特别是对于年龄≤65 岁人群，该人群如罹患 CKD 对于家庭及社会影响甚大，所以我们要做好房颤的科学管理，积极控制其相关危险因素，早期干预房颤的发生，减少 CKD 的发生，提高患者生活质量，延长患者寿命。

参考文献

1. Roth GA，Mensah GA，Johnson CO，et al. Global burden of cardio-vascular diseases and risk factors，1990-2019: update from the GBD 2019 Study [J]. J Am Coll Cardiol，2020，76 (25):2982- 3021. DOI:10. 1016 / j. jacc. 2020. 11. 010.

2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators . Global， regional， and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death， 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet，2015， 385(9963)：117–171. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

3. Shi S， Tang Y， Zhao Q，et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: A national cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Reg Health West Pac，2022，23， 100439. DOI:10.1016/j.lanwpc.2022.100439.

4. Psaty BM，Manolio TA，Kuller LH，et al.Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults[J]. Circulation. 1997 Oct 7，96(7):2455-61. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2455.

5.Go AS， Hylek EM， Phillips KA， et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study[J]. JAMA. 2001 May 9，285(18):2370-5.DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.

6.Staerk L， Sherer JA， Ko D， et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology， Pathophysiology， and Clinical Outcomes[J]. Circ Res. 2017 Apr 28，120(9):1501-1517. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

7.Lippi G， Sanchis-Gomar F， Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge[J]. Int J Stroke. 2021 Feb，16(2):217-221. DOI: 10.1177/1747493019897870.

8.Thihalolipavan S， Morin DP. Atrial fibrillation and congestive heart failure. Heart Fail Clin[J]. 2014 Apr，10(2):305-18. DOI: 10.1016/j.hfc.2013.12.005.

9.Wu J， Hou Q， Han Q， et al. Atrial fibrillation is an independent risk factor for new-onset myocardial infarction: a prospective study[J]. Acta cardiologica， 2022，1–8. DOI:10.1080/00015385.2022.2129184.

10.Bunch TJ，Weiss JP，Crandall BG，et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile，vascular，and Alzheimer's dementia. Heart Rhythm[J]. 2010 Apr，7(4):433-7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004.

11.Rangaswami J， Bhalla V， Blair JEA， et al. Cardiorenal Syndrome: Classification， Pathophysiology， Diagnosis， and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation，2019，139(16)， e840–e878. DOI:10.1161/CIR.0000000000000664.

12. 韩全乐，毛瑞英，曹丽红，等. 心房颤动与肾小球滤过率相关性研究[J]. 现代预防医学，2017，44(05):947-949+953.

13.Fauchier L，Bisson A，Clementy N，et al. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. American heart journal，2018， 198: 39–45. DOI:10.1016/j.ahj.2017.12.017.

14.Banerjee A， Fauchier L， Vourc'h P， et al.A prospective study of estimated glomerular filtration rate and

outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project[J]. Chest， 2014，145(6): 1370–1382. DOI:10.1378/chest.13-2103.
15.Murphy A， Banerjee A， Breithardt G， et al. The World Heart Federation Roadmap for Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. Glob Heart. 2017 Dec，12(4):273-284. DOI: 10.1016/j.gheart.2017.01.015.
16. Chugh SS， Roth GA， Gillum RF， et al. Global Burden of Atrial Fibrillation in Developed and Developing Nations[J]. Glob Heart. 2014， 9(1): 113–9. DOI: 10.1016/j.gheart.2014.01.004 .
17.中华医学会心电生理和起搏分会，中国医师协会心律学专业委员会，中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动：目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志，2022，26(01):15-88.DOI: 10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.
18.Levey AS， Stevens LA， Schmid CH， et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]Ann Intern Med， 2009，150(9)， 604–612.DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
19.Zhang C， Gao J， Guo Y，et al. Association of atrial fibrillation and clinical outcomes in adults with chronic kidney disease: A propensity score-matched analysis[J]. PloS one，2020， 15(3)， e0230189. DOI:10.1371/journal.pone.0230189.
20.韩全乐，毛瑞英，曹丽红，等. 射频消融对非瓣膜病心房颤动患者肾小球滤过率的影响[J]. 中国动脉硬化杂志，2017，25(12):1242-1246.
21.Potpara TS， Ferro CJ， & Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction[J]. Nat Rev Nephrol.，2018， 14(5):337–351. DOI:10.1038/nrneph.2018.19.
22.Fauchier L， Bisson A， Clementy N，et al. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. Am Heart J， 2018，198:39–45. DOI:10.1016/j.ahj.2017.12.017.
23.Böhm M， Ezekowitz MD， Connolly SJ， et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial[J]. J Am Coll Cardiol， 2015， 65(23)， 2481–2493. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.577.
24.Han Q， Zhang D， Mao R， et al. Research on the prevalence of chronic kidney disease and risk factors in northern populations of China[J]. Int J Clin Exp Med，2018，11(8):8585-8592.
25.Zhang L， Wang F， Wang L， et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet (London， England)，2012， 379(9818)， 815–822. DO:10.1016/S0140-6736(12)60033-6.
26.Khatib R， Joseph P， Briel M， et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Cardiol.，2013， 165(1)， 17–24. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.02.009.
27.Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol. 1976 Nov 23，38(6):786-800. DOI: 10.1016/0002-9149(76)90357-x.
28.Burstein B， Qi XY， Yeh YH， et al. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling[J]. Cardiovasc Res， 2007， 76(3): 442–452. DOI:10.1016/j.cardiores.2007.07.013.
29.Zuo H， Nygård O， Ueland PM， et al. Association of plasma neopterin with risk of an inpatient hospital diagnosis of atrial fibrillation: results from two prospective cohort studies[J].J Intern Med，2018，283(6): 578–587. DOI:10.1111/joim.12748.
30.Fatkin D，Kelly R，Feneley MP. Left atrial appendage blood velocity and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol. 1994 Nov 1，24(5):1429-30. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90133-3.
31.D'Souza A， Butcher KS， & Buck BH. The Multiple Causes of Stroke in Atrial Fibrillation: Thinking Broadly[J]. Can J Cardiol， 2018，34(11): 1503–1511. DOI:10.1016/j.cjca.2018.08.036.
32.Cohen E， Nardi Y， Krause I， et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age[J]. J Nephrol， 2014，27(6): 635–641. DOI:10.1007/s40620-014-0077-9.

33.Fox CS， Larson MG， Leip EP， et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population[J]. JAMA， 2004，291(7): 844–850. DOI:10.1001/jama.291.7.844.
34.陈艳，沈飞霞，陈思思，郑永克.80 岁及以上老年住院患者肾功能及相关危险因素分析[J].中华老年医学杂志，2015，34(05):530-533. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.05.019